

142-

Importancia de la Biotecnología Microbiana: Bioinformática

JOSE ROBERTO ALEGRIA COTO

Jefe Depto. de Desarrollo Científico y Tecnológico

r Alegria@conacyt.gob.sv

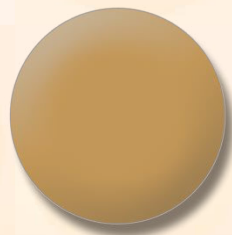
Escuela de Biología
Facultad de Ciencias Naturales y Matemática

7 de marzo de 2012
10:00 a.m.



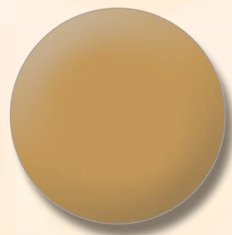
OBJETIVOS

- **Presentar un bosquejo de la importancia de la biotecnología microbiana.**
- **Proporcionar información para acceder a bases de datos de fácil disponibilidad en la bioinformática microbiana.**
- **Reflexionar sobre acciones propuestas de carácter transversal para el impulso de la biotecnología en El Salvador.**



Principios de Biotecnología Microbiana

- Por centurias, la cerveza, vino, vinagre, salsa de soya y otros alimentos fueron producidos a través de fermentación espontánea de la actividad natural de microorganismos o por agregar semillas de microbios de previo lotes de producción. El desarrollo de métodos científicos de tamizaje y aislamiento permitieron la selección de microorganismos deseables de la naturaleza o mutados para propósitos específicos de **interés industrial**, **agrícola** o **ambiental**. Esos métodos acoplados con el avance de técnicas de esterilización a gran escala de medios de cultivo, suministro adecuado de oxígeno y homogeneidad de la mezcla de los sistemas de cultivo permitieron la explotación de microorganismos anaerobios (levaduras y algunas bacterias) y aerobios (hongos y algunas bacterias).



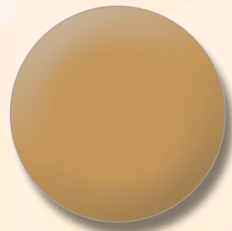
Principios de Biotecnología

Microbiana

- La biotecnología microbiana fue impulsada en los años ochenta cuando la fermentación continua y procesos de fermentación de transporte aéreo se desarrollaron para la producción de alimentos y de proteínas microbianas para subproductos industriales.

Estos procesos conducen a un ahorro considerable en costos de capital, energía y mano de obra.

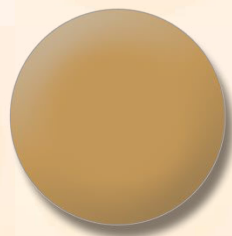
- Las técnicas modernas de manipulación genética, de **bioinformática avanzada y biocomputación** son herramientas poderosas para la investigación de la genómica y proteómica microbiana.
- Los avances científicos que siguieron han hecho posible la fabricación industrial de productos no-microbianos, tales como la hormona del crecimiento humano, interferon y vacunas virales.



Principios de Biotecnología Microbiana

El **biotecnólogo microbiano** puede escoger el área de investigación ya sea en la **industria enzimática**, **farmacéutica**, **alimenticia**; **agricultura**; **producción de biocombustibles**; **bioremediación**, **biolixiviación**, **bioacumulación o bioadsorción**.

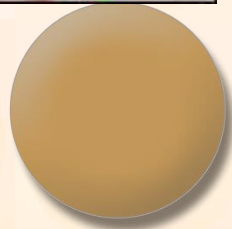
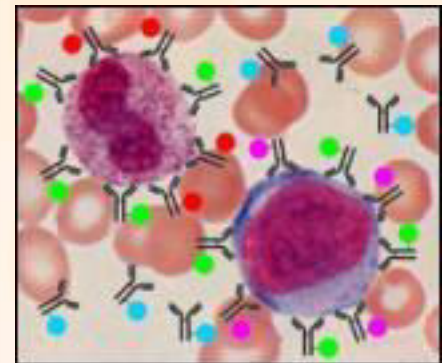
Hay que tener en cuenta la multidisciplinaridad e integración de la investigación, con: **Microbiología**; **Biología Molecular**; **Bioquímica**; **Ingeniería Bioquímica**, **Química y Genética**; **Química Orgánica**; **Electroquímica**, entre otras.



Aplicaciones de la BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

En la **industria farmacéutica** se utilizan metabolitos microbianos para producir; antibióticos, hormonas, y esteroides. En esta industria se han hecho aplicaciones de la tecnología de ADN recombinante, para obtener productos de gran valor comercial tales como:

- i) Hormonas humanas,
- ii) Agentes antivirales y antitumorales,
- iii) Factores de coagulación sanguínea),
- iv) Activador de plasminógeno tisular,
- v) Vacunas y anticuerpos monoclonales (diagnostico y terapia).



Aplicaciones de la BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

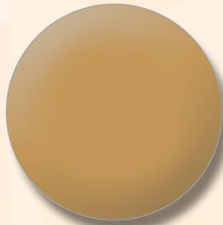
En la alimentación el consumo de **bacterias lácticas o PROBIÓTICOS**, (promotores de la vida), como parte de la dieta, permite el restablecimiento y mantenimiento de la microbiota intestinal. Alimentos complementados con estos microorganismos ayudan a la buena digestión y al fortalecimiento del sistema inmune.



Las investigaciones buscan aislar diferentes bacterias lácticas productoras de **biocinas** de sustratos tales como materia fecal, carnes, vegetales, cereales, con el fin de obtener microorganismos iniciadores que puedan ser utilizados para que garanticen un periodo de utilidad del producto más amplio, después de haber sido retirado del refrigerador.

Aplicaciones de la BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

En **agricultura**, la biotecnología microbiana, se emplea en biofertilización, utiliza organismos como ***Agrobacterium tumefaciens*** para modificar genéticamente a las plantas. Plantas modificadas para ser resistentes a insectos tienen genes de toxinas de ***Bacillus thuringiensis***. Uso como biofertilizantes (solubilizadoras de fósforo, productoras de fitohormonas) y fijadoras de nitrógeno (***Herbaspirillum sp.***, ***luconacetibacter sp.***, ***Azotobacter sp.***) La Biotecnología microbiana, también se usa en **medicina veterinaria**.



Aplicaciones de la BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

Los profesores Steve Hutcheson y Ron Weiner, de la Universidad de Maryland usando a la bacteria *S. degradans* han realizado un proceso que puede hacer etanol y otros **BIOCOMBUSTIBLES** de diferentes tipos de plantas y de fuentes celulósicas.

<http://www.sciencedaily.com/releases/2008/03/080310164901.htm>

Hay bacterias mesófilas tales como *Zymomonas mobilis* y *E. coli* recombinante, así como otras termofilas que producen etanol.



Degradación de papel periódico.

Aplicaciones de la BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

En **BIOREMEDIACIÓN DE SUELOS** se usa la habilidad de **microbios**, plantas o sus enzimas para degradar y descontaminar distintos compuestos en suelos y tierras de naturaleza urbana e industrial.

En los países en desarrollo, hay dos tipos principales de contaminación que amenazan la salud humana:

Desechos orgánicos y ***Metales pesados*** (plomo, mercurio, cadmio). Ejemplo, las pilas contaminan tanto porque contienen metales pesados, que no se pueden destruir por procesos biodegradables en la naturaleza.

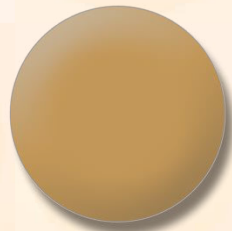


Aplicaciones de la BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

La Biotecnología microbiana también se usa en:

Biolixiviación, denominada lixiviación bacteriana, consiste en el ataque químico de distintos materiales por bacterias, como ***Thiobacillus ferrooxidans*** (mesófila). Se aplica en minas de cobre, uranio y oro.

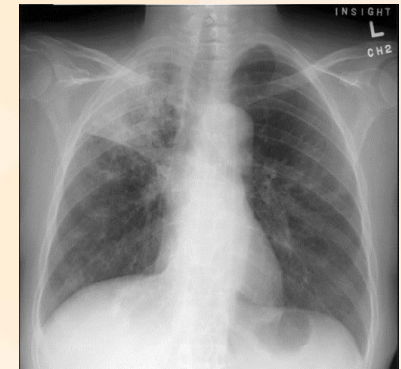
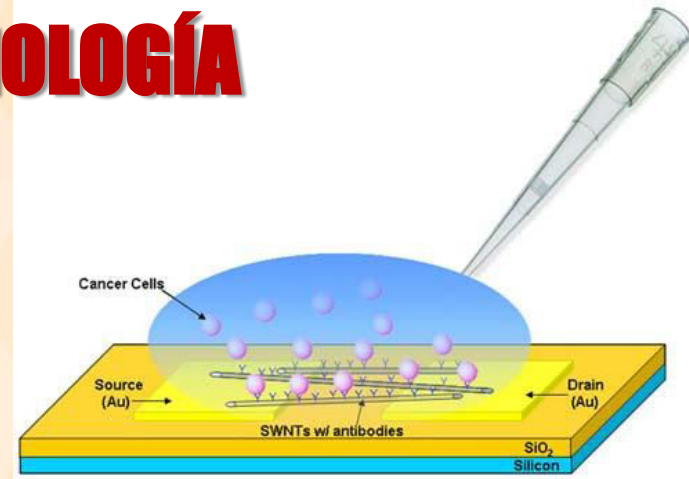
Bioacumulación o bioadsorción, utilizan las biomasas, vivas o muertas, con distintos **tipos de microorganismos**, para la descontaminación de efluentes líquidos cargados en metales pesados. Son técnicas complementarias a otras comúnmente usadas como la precipitación química de hidróxidos y de sales metálicas de naturaleza varia.



Aplicaciones de la Nano BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA

Nanobiotecnología manipula átomos y moléculas para crear biomateriales, dispositivos y sistemas en la escala de una mil millonésima de metro.

Diagnóstico y tratamiento de tuberculosis usando nanotecnología. En 1993 la OMS la declaró una emergencia global a *Micobacterium tuberculosis* (TB), por su incrementada resistencia a múltiples antibióticos.



En la India han desarrollado un kit de diagnóstico de TB basado en nanotecnología, portátil, no requiere entreno, costo menor a US \$ dólar por prueba. En USA investigan sobre biosensores ópticos para rápida detección de TB.

Aplicaciones de la Nano BIOTECNOLOGÍA MICROBIANA



Biosensor de detección de Salmonellas basado en hetero nanovarillas de Oro y Sílice, donde se inmovilizan las moléculas de reconocimiento (anticuerpos conjugados con el oro) y las miles de moléculas fluorescentes de señalización en las varillas de sílice, pueden detectar a una sola bacteria. En principio el protocolo usado puede detectar bacterias patógenas que afectan alimentos, como *E. coli*, *Staphylococcus*, *Campylobacter* y toxinas de alimentos como: *Ricina*, *Abrin* o *C. botulinum*, si se usa el anticuerpo apropiado.

Tiene ventajas sobre técnicas tradicionales, Método ISO 6579, anticuerpos fluorescentes (FA), Ensayo Inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), que consumen tiempo, son dificultosos y poco sensibles.

Bioinformática Microbiana

Información rápida y precisa al servicio de la investigación que permite la **detección temprana de patógenos**, **identificación de proteínas de uso Industrial** y el estudio de las respuestas en las comunidades de microorganismos ante cambios ambientales.



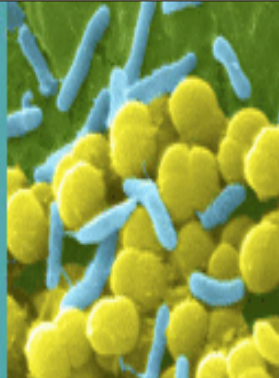
1– Secuencias banco de genes



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Sequin/>

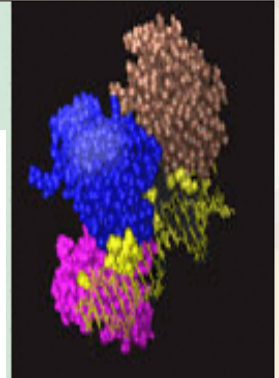
Genome

1000 genomas procarióticos están ahora completos y disponibles en la Base de Datos Genome.



3D Structures

Explora estructuras de 3D de moléculas de proteínas, ADN y ARN. Examina relaciones secuencia-estructura, sitios activos, interacciones moleculares, actividades biológicas de enlaces químicos, y biosistemas asociados.



PubMed Central

Textos completos libres. Mas de 1.500.000 artículos de más de 450 journals. Ligadas a PubMed que se pueden buscar



Genotypes and Phenotypes

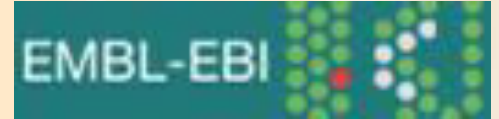
Datos de estudios de Genome Wide Association que ligan genes y enfermedades. Ver variables de estudios, protocolos y análisis.



IMPORTANCIA DEL SITIO Y RECURSOS:

- i) Determina la comparación entre dos organismos;
- ii) Obtiene textos completos en artículos científicos: Blast, Bookshelf, Gene, Genoma, Nucleótidos;
- iii) Diseña primers para PCR y revisa su especificidad;
- iv) Encuentra genes homólogos para un gen en otro organismo.

2 - ALINEACIONES



<http://www.ebi.ac.uk/Tools/muscle/>

SCLE: Comparación de secuencias múltiples, se utiliza para lograr la exactitud, mejor promedio y mejor velocidad.

<http://www.ebi.ac.uk/Tools/clustalw2/index.html>

ClustalW2: Programa de alineamiento múltiple de secuencias de ADN o de proteínas. Se producen alineaciones múltiples biológicamente significativas de secuencias divergentes.

Calcula la mejor combinación para las secuencias seleccionadas, y las alinea de manera que se puedan ver las identidades, similitudes y diferencias y las relaciones evolutivas se pueden ver a través de visualización o de Phylograms.

3 – EDITORES DE ALINEACIONES



<http://www.jalview.org/>

JALWIEV: Editor de alineamiento múltiple escrito en Java. Se utiliza ampliamente en una variedad de páginas web (por ejemplo, el servidor EBI CLUSTALW y la base de datos de dominio de proteínas Pfam), está disponible como un editor de efectos de alineación general, apoya desde 2009 hasta 2014 al BBSRC y Universidad de Dundee.

<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/page2.html>

BIOEDIT: Editor de secuencias de aproximación y análisis de la secuencia del programa, está destinado a proporcionar un único programa que puede manejar secuencias sencillas y edición de la alineación y las funciones de manipulación que los investigadores puedan hacer sobre una base diaria, así como secuencias básicas.

<http://www.nrbsc.org/gfx/genedoc/>

GeneDoc: Completo editor de secuencias de alineación múltiple, análisis de datos y visualización, puntuación asistida, alineación manual altamente configurable, las cifras exportadas y árboles filogenético de apoyo.



4- BASES DE DATOS PARA HONGOS

UNITE- <http://unite.ut.ee/>

Fungal Metagenomes-Taylor's Lab -University of Alaska-

<http://www.borealfungi.uaf.edu>

Index Fungorum- <http://www.indexfungorum.org/>

Rytas Vilgalys Lab-

<http://www.biology.duke.edu/fungi/mycolab/primers.htm>

Tom Brun's Lab- <http://mollie.berkeley.edu/~bruns/>

Fungal Tree of Life- <http://aftol.org/>

Database of PCR Primers for Phytopathogenic Fungi-

<http://www.sppadbase.com/>

CYBERLIBER- <http://www.cybertruffle.org.uk/cyberliber/>

CBS- <http://www.cbs.knaw.nl/>

Mycobank- <http://www.mycobank.org/>

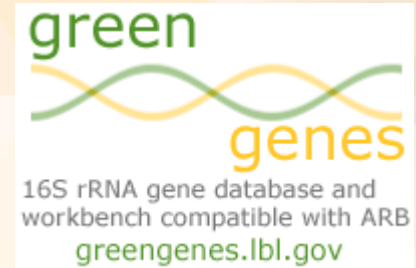
Myconet- <http://www.fieldmuseum.org/myconet/>



5 - BASES DE DATOS PARA BACTERIAS

GreenGenes-

<http://greengenes.lbl.gov/cgi-bin/nph-index.cgi>



Ribosomal Database Project-

<http://rdp.cme.msu.edu/>



ARB-

<http://www.arb-home.de/>



probeBase

<http://www.microbial-ecology.net/probebase/list.asp?list=probes>



BioinformaticsToolKit

<http://www.bioinformatics-toolkit.org>

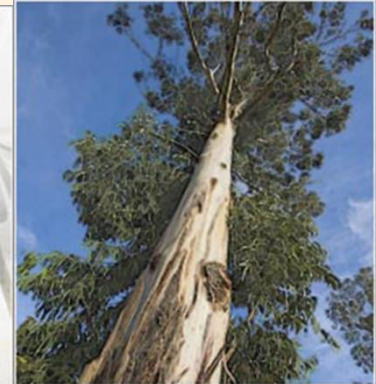
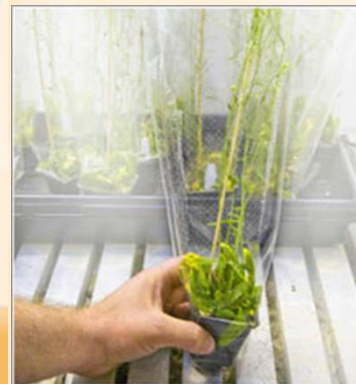
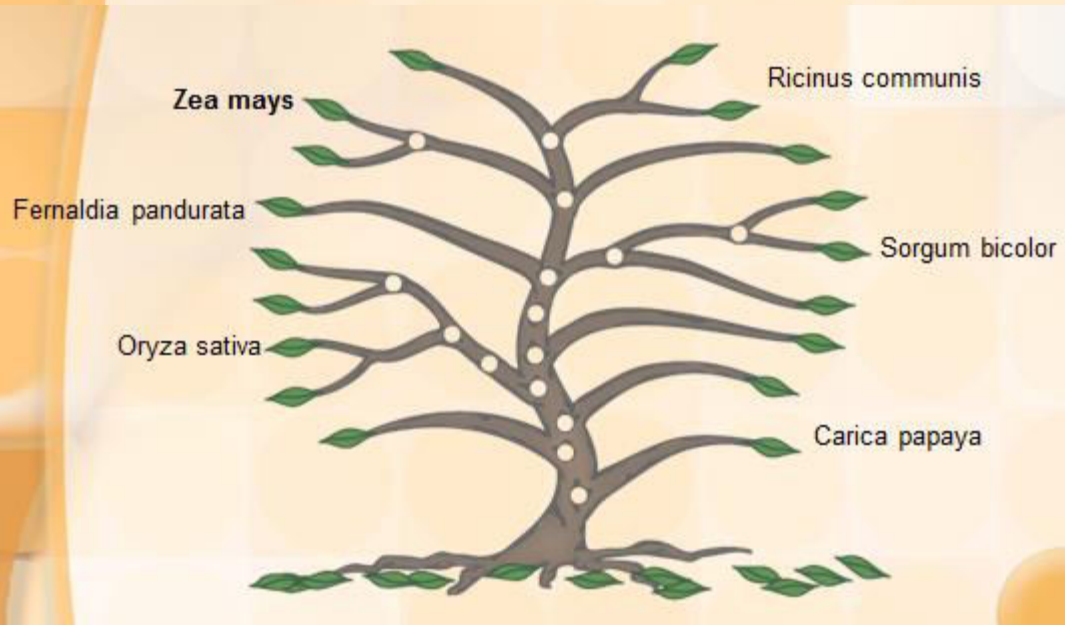


6. BASES DE DATOS PARA PLANTAS

Phytozome-

<http://www.phytozome.net/>

Herramienta para la genómica comparativa de los vegetales. La página permite buscar genes y familias de genes utilizando palabras clave, vocabularios controlados o secuencias. La familia de genes de búsqueda incluye toda la información sobre los genes de sus miembros, así como de nombres específico de la familia y la clasificación.



7. GENOMAS MICROBIANOS Y METAGENOMAS



JGI- <http://jgi.doe.gov/>

Una parte importante de los proyectos del DOE JGI están relacionados con la bioenergía y se centran en tres áreas: el desarrollo de materias primas vegetales; el uso de **microbios** para romper la celulosa de la pared celular vegetal, y la fermentación de los azúcares en biocombustibles.

Broad Institute- <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/projects/fungal-genome-initiative/fungal-genome-initiative>

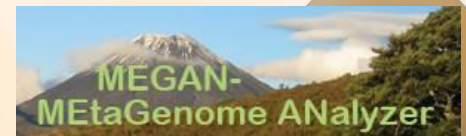


IMG- <http://img.jgi.doe.gov/cgi-bin/pub/main.cgi>

VISTA- <http://genome.lbl.gov/vista/index.shtml>



MEGAN- <http://www-ab.informatik.uni-tuebingen.de/software/megan>



8. ANALISIS DE PROGRAMAS PARA ESTIMADORES Y DIVERSIDAD DE LAS COMUNIDADES

MOTHUR-

[**http://www.mothur.org/wiki/Mothur_v.1.0.0**](http://www.mothur.org/wiki/Mothur_v.1.0.0)

El objetivo de mothur es ofrecer una ventanilla única para todas las necesidades de ecología microbiana o microbiología ambiental bioinformática.

UNIFrac-



[**http://bmf2.colorado.edu/fastunifrac/index.psp**](http://bmf2.colorado.edu/fastunifrac/index.psp)

UniFrac rápida es una nueva versión de UniFrac que está específicamente diseñado para manejar grandes bases de datos. Al igual que UniFrac, UniFrac rápido ofrece un conjunto de herramientas para la comparación de las comunidades microbianas con información filogenética.

9. DISEÑO DE PRIMADORES “PRIMER”

Primer3-

<http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>

Pick cebadores de una secuencia de ADN.

OligoAnalyzer-

<http://www.idtdna.com/site>



From Discovery to Validation
qPCR Assays for Intercalating Dyes or Probes

Rn.PT.42.11248266

The image shows a background of various gene accession numbers (e.g., Rn.PT.42.11248266, Hs.PT.42.4382925, Mm.PT.42.11668891) overlaid on a light blue and white background.

10. SECUENCIACIÓN

Sanger method of DNA sequencing

<http://www.dnalc.org/view/15479-Sanger-method-of-DNA-sequencing-3D-animation-with-narration.html>

Secuenciación 454

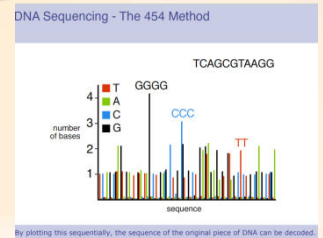
http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@msh_publicising_group/documents/video/wtx056030.swf

Illumina sequencing technology

http://www.illumina.com/technology/sequencing_technology.ilmn

Helicos- Single-Molecule DNA sequencing (video)

<http://link.brightcove.com/services/player/bcpid1827871101?bctid=1618618549>



11. EDICIÓN DE CROMATOGRAMAS

FinchTv

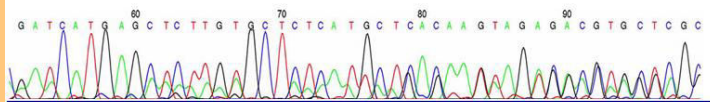
<http://www.geospiza.com/Products/finchtv.shtml>




Phred/Phrap

<http://www.phrap.org/>

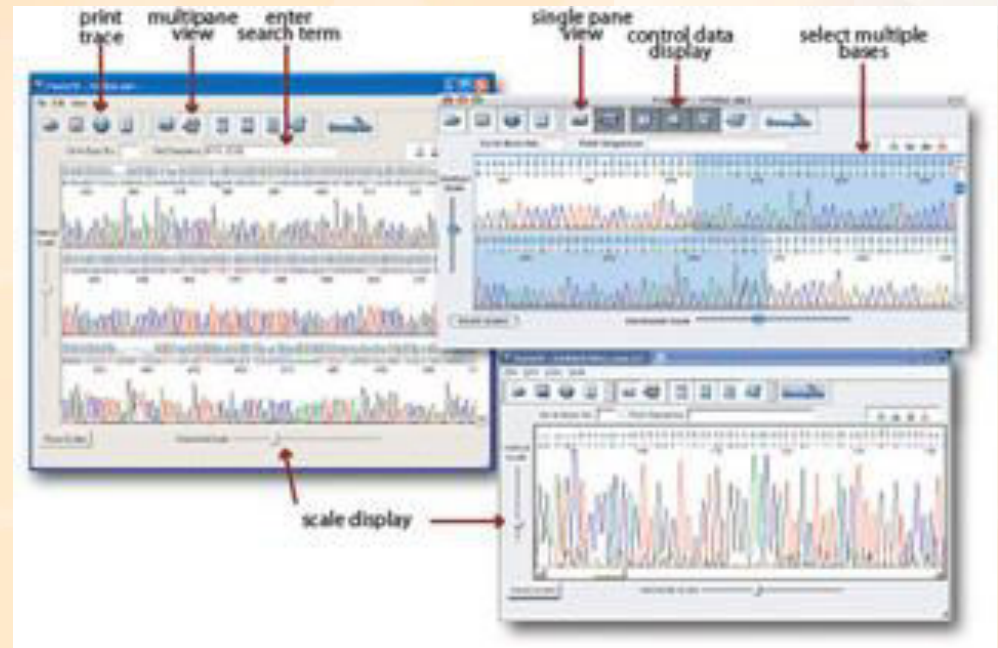
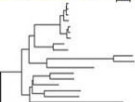
Laboratory of PHIL GREEN Genome Sciences Department, University of Washington



Research
Publications
Phred, Phrap, Consed
Other Software
Lab Members
Home



CCAGTAATGCACGAGACACAAA
+C+++A++GCACG+++CA++++
YCMRYAWKGCACGWSRCASWMR

$$\int_X p(x) = 1$$


12. ANALISIS PHYLOGENETICO



Phylogenetic Analysis- http://www.r-phylo.org/wiki/Main_Page

Tree of Life Projects- <http://www.phylo.org/atol/>



TreeBase- <http://www.treebase.org/treebase-web/home.html>



NESCent- <http://www.nescent.org/index.php>

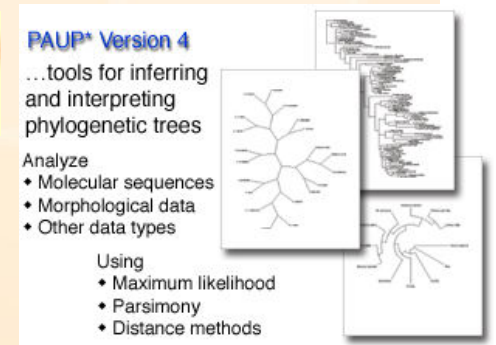


PHYLIP- es un paquete gratuito de programas para inferir filogenias

<http://evolution.genetics.washington.edu/phylip.html>



PAUP- <http://paup.csit.fsu.edu/>



MrBayes- <http://mrbayes.sourceforge.net/>



Acerca de ASM

La Sociedad Americana de Microbiología es la más antigua en el mundo. La membresía ha crecido de 59 científicos en 1899 a más de 39.000 miembros, en 26 disciplinas de especialización microbiológica, además de una división para los educadores de la microbiología.

Para ser Miembro de pleno derecho está abierta a cualquier persona que esté interesado en la microbiología y sea titular de al menos un título universitario o experiencia equivalente en microbiología o un campo relacionado. Muchos miembros tienen grados avanzados, incluyendo un gran número en nivel de maestría, PhD, ScD, DrPH y MD. Un estudiante regular matriculado en microbiología o un campo relacionado es elegible para convertirse en un miembro de los estudiantes. También hay distintas categorías de membresía para los becarios posdoctorales y para los científicos de transición en los primeros años de una carrera.



The
MYCOLOGICAL
Society of America
founded 1932



<http://www.msafungi.org/>

La Sociedad Micológica de América es una sociedad científica dedicada al avance de la ciencia de la micología - el estudio de los hongos de todo tipo, incluidos los hongos setas, hongos, trufas, hongos, líquenes, patógenos de plantas, y de importancia médica. Nuestra revista académica **Mycologia** es una de las series de los mejores de todo el mundo micológico. Nuestro boletín bimensual **inóculo** mantiene a los miembros al día en las noticias de hongos de todo tipo. Miembros de la MSA se reúnen anualmente para intercambiar información sobre todos los aspectos de los hongos.

La sociedad abre sus puertas a nuevos miembros.

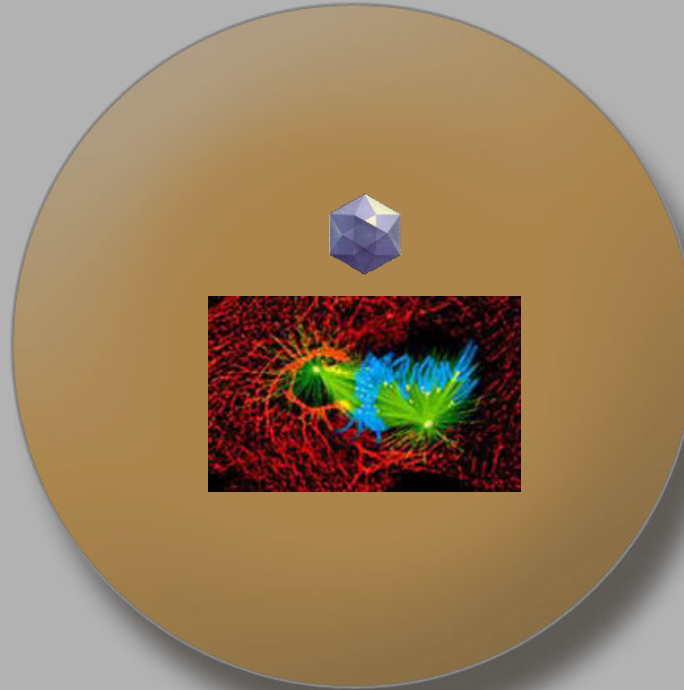
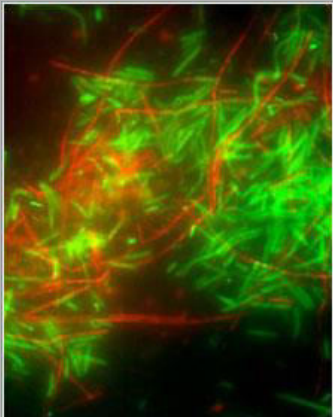
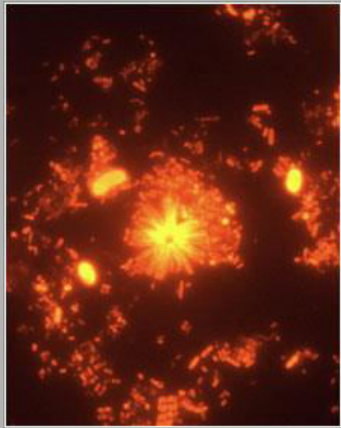
PARA EL DESARROLLO DE LA BIOTECNOLOGÍA EN EL SALVADOR

- El Viceministerio de Ciencia y Tecnología, Ministerio de Educación, le apuesta a la realización de acciones estratégicas para impulsar la investigación científica y tecnológica, entre otras: i) el “**Programa Nacional de Becas de Doctorado en Ciencias Exactas e Ingenierías**”; y ii) el “**Calificador de la Actividad de los Investigadores Salvadoreños**”.
- Como estrategia de “**formación de capital humano avanzado para la investigación científica, tecnológica y de innovación vinculada al desarrollo productivo**”, se debería incorporar el establecimiento de: i) alianzas y de cooperación con universidades extranjeras para elevar la calidad de las carreras de ingenierías y de ciencias; ii) programas de maestrías y de doctorados en la UES de ingenierías y en ciencias naturales.



PARA EL DESARROLLO DE LA BIOTECNOLOGÍA EN EL SALVADOR

- Se necesita el establecimiento de un entorno favorable a la investigación y la innovación; capacitación de personal calificado en BIOTECNOLOGÍA; fomentar en el sistema educativo nacional, la Biotecnología, así como la Nanociencia y TIC's; apoyo a la dotación de infraestructura a los centros de investigación.
- Creación de nuevos centros de investigación; creación de Centros de Desarrollo Tecnológicos; establecimiento de un parque tecnológico que incentive la convergencia de la Biotecnología, Nanotecnología, TIC's, y otras.
- Identificación y liderazgo de nichos de conocimiento bio y nano tecnológicos, en los que El Salvador pueda ser referente en la producción mundial de esos bienes y servicios.



*Muchas gracias por
su atención*

José Roberto Alegría Coto

www.conacyt.gob.sv